

RU 2071770

**Title:** A method for treating uterine cervical and ovarian cancer

**CLAIMS**

A method for treating uterine cervical and ovarian cancer comprising administering a medicament characterized in that solution of cyclic adenosine-3'-5'-monophosphate sodium salt is used at concentration  $3 \cdot 10^{-5}$  M with preliminary determining individual sensitivity of patient to the preparation by reaction to its intranasal or sublingual administration 15-10 minutes before meals (1-2 drops 3 times daily and every second day 2-4 drops 3 times daily) and in case of manifested subjective sensations in the form of articular pains, elevated temperature and asthenic-autonomic syndrome, the reaction is considered to be positive and administering of the preparation is continued beginning from 6 drops 3 times daily during a first day of treatment and increasing the dose every second day by 2 drops per administration up to 14 drops in treatment course duration 30 days.

**THOMSON**  
**DELPHION**  
**RESEARCH** **PRODUCTS** **INSIDE DELPHION**

[Log Out](#) [Work Files](#) [Saved Searches](#) [My Account](#) | [Products](#) Search: [Quick/Number](#) [Boolean](#) [Advanced](#)

## The Delphion Integrated View: INPADOC Record

Get Now: ☒ PDF | [More choices...](#)

Tools: Add to Work File: [Create new](#)

View: Jump to: [Top](#) [Go to: Derwent...](#)

**Title:** RU2071770C1: METHOD OF UTERUS CERVIX AND OVARY CANCER TREATMENT

**Country:** RU Russian Federation

**Kind:** C1 Patent

**Inventor:** SHMATKO VLADISLAV A; Russian Federation

**Assignee:** SHMATKO VLADISLAV A Russian Federation  
[News, Profiles, Stocks and More about this company](#)

**Published / Filed:** 1997-01-20 / 1994-12-14

**Application Number:** RU1994094045125

**IPC Code:** A61K 31/675;

**ECLA Code:** None

**Priority Number:** 1994-12-14 RU1994094045125

### Family:

PDF	Publication	Pub. Date	Filed	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	RU2071770C1	1997-01-20	1994-12-14	METHOD OF UTERUS CERVIX AND OVARY CANCER TREATMENT
1 family members shown above				

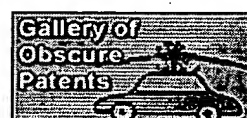
### Forward References:

#### Go to Result Set: Forward references (1)

PDF	Patent	Pub. Date	Inventor	Assignee	Title
<input checked="" type="checkbox"/>	US6579857	2003-06-17	Lind; Stuart E.	Evanston Northwestern Healthcare Research Institute	Combination cancer treatment comprising adenosine deaminase enzyme

### Other Abstract Info:

None



[Nominate this for the](#)



(19) RU (11) 2071770 (13) C1

(51) 6 A 61 K 31/675

Комитет Российской Федерации  
по патентам и товарным знакам

18 APR 1997

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**  
к патенту Российской Федерации

ВСЕРОССИЙСКАЯ  
ПАТЕНТНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ  
БИБЛИОТЕКА

1

(21) 94045125/14 (22) 14.12.94  
(46) 20.01.97 Бюл. № 2  
(76) Шматко Владислав Алексеевич  
(56) Патент РФ N 2012344, кл. А 61 К 35/78, 1994.  
(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ  
МАТКИ И ЯИЧНИКОВ  
(57) Изобретение относится к онкогинекологии и может применяться для лечения рака матки и яичников III - IV стадии. Задача изобретения - снижение осложнений и повышение эффективности лечения. Для этого больной предварительно определяют чувствительность к натриевой соли

2

циклического аденозин -3',5'-монофосфата и при наличии таковой вводят препарат концентрацией  $3 \cdot 10^{-5}$  М интраназально или сублингвально 3 раза в сутки через день, начиная с 6 капель на прием в первый день и увеличивая дозу по 2 капли на прием в последующие дни, до общего количества 14 капель на прием, после чего продолжают вводить указанную дозу до конца курса лечения, который длится 30 дней. Изобретение позволяет повысить сроки выживаемости тяжелых больных, снизить число осложнений и рецидивов.

RU 2071770 C1

RU 2071770 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к онкогинекологии, и найдет применение для лечения рака матки и яичников III - IV стадий.

Постоянным объектом внимательного и разностороннего изучения онкологической гинекологии являются ее "три кита" - рак шейки матки, эндометрия и яичников, т.к. они составляют 95% по отношению к общему показателю заболеваемости всеми видами злокачественных опухолей женских половых органов.

По данным ВОЗ ежегодно в мире выявляется около 500 тыс. заболевших раком шейки матки. Это ведущая опухоль в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности, т.к. применение лекарственного лечения не позволило пока добиться существенного эффекта. Особое значение имеет сочетание двух неблагоприятных факторов - резистентности опухоли к химиотерапевтическим агентам и токсичности применяемых препаратов (Я.В.Босхман "Руководство по онкогинекологии", Л.: Медицина, 1989 г). Это обусловило широкое применение комплексного лечения: хирургического, лучевого и лекарственного. Однако результаты лечения остаются неудовлетворительными, вследствие того, что показания к хирургическому лечению ограничены случаями центральных рецидивов, повторное облучение приводит к стойкому излечению лишь в 10 - 23% наблюдений, а о целесообразности химиотерапии упоминалось выше. Когда возможности специального лечения исчерпаны, больной назначают тщательно обдуманное симптоматическое лечение (Я.В.Босхман, 1989 г).

При лечении опухолей яичников I - II стадии обычно избирается оперативное вмешательство, на III - IV стадиях наиболее эффективным является сочетание оперативного вмешательства с химиотерапией, при этом доказаны преимущества комбинированной химиотерапии, т.к. при этом вводятся препараты различного механизма действия.

В последние годы получают развитие новые направления лечения рака матки, сочетающие оперативное вмешательство с лазерной коагуляцией (авт. св. N 1506650, 1987) или с криодеструкцией (авт. св. N 1374476, 1986). Однако эффективность этих методов, как указывают сами авторы, показана только при I - II стадиях рака шейки матки. Для лечения рака яичников применяют сочетание оперативного вмешательства с внутрибрюшинной регионарной химиотерапией (авт. св. N 1693742, 1989) и

эндолимфатической химиотерапией (авт. св. N 1697134 1986). К недостаткам указанных способов можно отнести сложность и высокую медикаментозную нагрузку.

Прототипом изобретения выбран "Способ лечения опухолей матки, яичников и наружных половых органов" по патенту России N 2012344, 1990. Сущность способа состоит в том, что применяют бефунгин в виде примочек и влагалищных тампонов с последующей местной терапией раствором сулемы на полусухом виноградном вине в соотношении 1:3000 на курс 50 мл и приеме внутрь по 10 мл 3 раза в день в течение 3 месяцев с месячным перерывом после каждого месяца лечения, при этом из рациона исключают мясо, рыбу, яйца.

К недостаткам прототипа можно отнести болезненность осуществления способа - "невыносимый зуд, появление гнойников за период от 10 дней до 5 месяцев", т.е. наличие неприятных субъективных ощущений для больной в течение длительного периода, сложность способа и его неэффективность для лечения опухолей III - IV стадий.

Перечисленные недостатки устраняются в заявленном изобретении.

Задача изобретения - разработка способа лечения рака матки и яичников III - IV стадии, который был бы прост, эффективен и не имел осложнений.

Поставленная задача решается тем, что больной с индивидуальной чувствительностью к натриевой соли циклического аденозин-3', 5'- монофосфата вводят препарат в концентрации  $3 \cdot 10^{-5}$  М интраназально или сублингвально 3 раза в сутки через день, начиная с 6 капель на прием, при этом увеличивают каждый раз вводимую дозу на 2 капли до общего количества 14 капель на прием, после чего продолжают вводить указанную дозу препарат до конца курса лечения продолжительностью 30 дней.

Предпосылками для выбора данной совокупности отличительных признаков и их причинно-следственной связью с достигаемым результатом послужили следующие данные.

В свете последних исследований экспериментальной онкологии, опухолевая клетка сохраняет способность к дифференцировке. Опухолевая трансформация является неспецифической реакцией клеток на различные факторы, повреждающие структуру ДНК. Нерепарирующие повреждения ДНК индуцируют ее репликативный синтез и препятствуют достижению состояния полной фенотипической экспрессии генома (Н.А.Фе-

доров и др. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине, М.: Медицина, 1990). При помощи различных гуморальных и клеточных факторов можно опухолевую клетку сделать нормальной. Одним из таких факторов является циклический аденозин-3',5'-монофосфат (цАМФ) и ее производные, которые в культуре восстанавливают нормальные черты дифференцировки различных опухолевых клеток и даже полностью устраняют их способность индуцировать опухоли при ретрансплантации. Это позволило предположить, что действие различных факторов экспрессии опосредовано цАМФ, способствующей переходу клеток в фазу покоя, в который достигается полная экспрессия генов нормальной дифференцировки. Кроме того, система циклических нуклеотидов опосредует и иммуногенез, что может позволить исправлять и усиливать противоопухолевую защиту организма (Н.А.Федоров "Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов", М.: Медицина, 1979). Также цАМФ стимулирует пролиферацию стволовой кроветворной клетки, в то время как все цитостатические препараты из группы алкилирующих соединений и антиметаболитов угнетают иммунитет и кроветворение.

Попытки использовать циклические нуклеотиды в клинике в качестве лекарственных препаратов пока являются единичными. Известно применение дб-цАМФ для предупреждения преждевременных родов (Chimura T.//Acta Obstet. Gynaec.jap. - 1980. - Vol. 32, N 10. - P.1620) и для стимуляции нормального кроветворения у больных лейкозами (Ucinski W.//17-th Intern.Congr.Soc.Hem.-Paris, 1978, - P.382). В Национальном институте рака США проходят клинические испытания синтетического аналога цАМФ: 8-CI-цАМФ (Cho-Chung Y.S., Huang F.//Adv.Cycl.Nucl.Protein Phosphor.Res. - 1983. - Vol. 17A. - P.174). Ни в научно-медицинской, ни в патентной литературе нам не встретились ссылки на применение натриевой соли цАМФ как экспериментального или клинического препарата, в то время как нашими многолетними исследованиями установлена ее высокая эффективность для лечения злокачественных опухолей женской репродуктивной сферы. Натриевая соль цАМФ использовалась нами в водном растворе концентрацией  $3 \cdot 10^{-5}$  М, которая в тысячи раз меньше известных терапевтически применяемых доз. Это связано с тем, что нами был выявлен ярко выраженный противоопухолевый эффект именно микроконцентраций

данного препарата, тогда как увеличение концентрации раствора всего в 10 раз значительно снижало эффективность лечения. Механизм подобного терапевтического влияния еще требует дальнейшего изучения.

Обычно цАМФ вводят парентерально или внутримышечно. Однако такое введение цАМФ в той или иной степени может опосредоваться путем увеличения секреции кортикостероидных гормонов надпочечников, поэтому нами выбран интраназальный или сублингвальный способ введения препарата. Обилие в слизистой носа и подъязычной области большого количества кровеносных сосудов обеспечивает ускоренное всасывание лекарства и поступление его в кровь. Одновременно, являясь неинвазивным, такой способ введения лекарства позволяет исключить травматичность процедуры и возможность инфекционного заражения. Постепенное увеличение дозы препарата с 6 до 14 капель на прием 3 раза в сутки через день дает возможность организму больной минимизировать ответную реакцию на введение препарата и уменьшить неприятные субъективные ощущения, которые могут возникать у некоторых больных. Предварительное определение индивидуальной чувствительности каждой больной к натриевой соли цАМФ позволяет повысить эффективность лечения.

Для проведения лечения приготавливают водный раствор натриевой соли цАМФ. Для этого 1 мг препарата растворяют в 100 мл дистиллированной воды температурой  $20^{\circ}\text{C}$ , получают раствор концентрацией  $3 \cdot 10^{-5}$  М. Полученный раствор сливают в темную аптечную посуду и хранят при температуре  $-4^{\circ}\text{C}$  с соблюдением правил антисептики не более 14 дней. Для продолжения лечения приготавливают очередную порцию раствора.

Перед началом лечения определяют чувствительность больной к данному препарату. Для этого, за 15 - 20 мин до еды вводят по 1 капле раствора в каждую ноздрю (или 2 капли под язык) 3 раза в день. Через день дозу препарата увеличивают и вводят в каждую ноздрю по 2 капли (или 4 капли под язык) на прием. Если на следующий день у больной появляются неприятные субъективные ощущения в виде боли в суставах, повышения температуры, астеновегетативного синдрома, это свидетельствует о том, что данная больная обладает индивидуальной чувствительностью к данному препарату.

Обычно из 10 больных у 1 - 2 отсутствует реакция на введение цАМФ, таким больным назначение цАМФ нецелесообразно, т.к.

будет отсутствовать положительный эффект от проводимой терапии. У части больных реакция на введение лекарства может проявиться уже после первого дня, в этом случае сразу начинают проводить лечение.

Больной раком матки или яичников III - IV стадии закапывают в каждую ноздрю по 3 капли натриевой соли цАМФ (или 6 капель под язык) за 15 - 20 мин до еды 3 раза в день. Через день аналогично вводят в каждую ноздрю по 4 капли раствора (или 8 капель под язык) на прием 3 раза. Дозу препарата увеличивают в день приема на 2 капли до тех пор, пока общее количество капель не достигнет 14 (по 7 капель в каждую ноздрю) на прием 3 раза. После этого до конца курса лечения, который длится 30 дней, больная получает по 14 капель на прием 3 раза в сутки через день.

Следует отметить, что лечение по заявляемому способу проводится на фоне симптоматической химиотерапии и следующий курс лечения повторяется одновременно со следующим курсом химиотерапии.

В случае, если больной требуется оперативное лечение, введение натриевой соли цАМФ по заявляемому способу начинают за 7 дней до операции, прерывают в день операции и возобновляют на следующий день после операции.

В результате проведенного лечения по заявляемому способу у больных раком матки и яичников III - IV стадии наблюдается частичная регрессия опухоли, отсутствуют осложнения, отмечено объективное и субъективное улучшение состояния здоровья. Наблюдение в течение 12 месяцев за больными, прошедшими курс лечения по заявляемому способу, не выявлено ни одного рецидива.

Пример 1. Больная М-ВА, 38 лет, история болезни N 7546/Б. Поступила с диагнозом: рак шейки матки IV стадии. При поступлении наблюдается экзофитно растущая опухоль, исходящая из шейки матки, инфильтрующая своды влагалища до уровня верхней трети. Опухоль сильно кровоточит из-за явлений некроза. Из-за тяжести состояния, вызванного интоксикацией, больной не назначено специфическое лечение, а рекомендовано симптоматическое. Назначены антибиотики и аппликации тампонов с метациловой мазью и диметилсульфоксидом. Решено провести лечение с использованием натриевой соли цАМФ. Больной закапали 2 капли раствора концентрацией  $3 \cdot 10^{-5}$  под язык за 15 мин до завтрака и столько же перед обедом и ужином. На следующий день больная почувствовала озноб и ломоту в

суставах, что свидетельствовало об индивидуальной чувствительности к данному препарату. Начато лечение с закапывания 6 капель под язык за 15 - 20 мин до еды 3 раза в сутки. Через день дозу препарата увеличили до 8 капель на прием и продолжали увеличивать по 2 капли пока общее количество капель на один прием не достигло 14. Это количество капель больная получала в дальнейшем 3 раза в сутки в течение 21 дня (курс лечения составил 30 дней). После проведенного лечения состояние больной субъективно улучшилось. Объективно: своды влагалища свободны, шейка матки чистая, сохраняется небольшая эрозия в районе маточного зева. Рекомендовано повторить курс лечения для закрепления положительного эффекта через месяц. В течение года после проведенного лечения по заявляемому способу самочувствие больной удовлетворительное, рецидива нет. Обычно срок жизни больных раком шейки матки на такой стадии заболевания при симптоматическом лечении не превышает 3 месяца.

Пример 2. Больная К-Н, 63 года, история болезни N 4225/В. Поступила с диагнозом: рак яичников IV стадии. При поступлении наблюдается живот огромных размеров из-за наличия асцита, резко выражена одышка. В обоих плевральных полостях имеется жидкость в большом количестве. Пальпаторно, в брюшной полости определяется опухоль с верхней границей на 5 пальцев выше лона и отдельно лежащее образование в эпигастриальной области метастазы в большой сальник. Рекомендовано оперативное лечение. Для определения индивидуальной чувствительности больной начали капать раствор натриевой соли цАМФ концентрацией  $3 \cdot 10^{-5}$  М за 15 - 20 мин до еды 3 раза в день. Пробное закапывание в дозе 2 капли на прием (по 1 капле в каждую ноздрю) не вызвало у больной никаких неприятных субъективных ощущений, поэтому через день произведено закапывание 4 капель на прием (по 2 капли в каждую ноздрю). Повышение температуры на следующий день и легкий озноб свидетельствовали о чувствительности больной к данному препарату. За 7 дней до операции начато лечение натриевой солью цАМФ: начиная с 6 капель на прием (вынос) в первый день и до 12 капель на прием в седьмой день. В день операции препарат больная не получала, а на следующей после операции день стала получать по 14 капель на прием (по 7 капель в каждую ноздрю) 3 раза в сутки через день, продолжая получать указанную дозу в течение еще 21 дня. Курс лечения составил 30 дней. Перед

оперативным лечением у больной произведена эвакуация жидкости из плевральных полостей: 1,8 л из правой и 1,2 л из левой, эвакуировано 3 л асцитической жидкости из брюшной полости, проведена системная терапия: 560 мг тиотефа суммарно. При проведении операции в брюшной полости обнаружен конгломерат распадающейся опухоли, инфильтрующей стенки таза, мочевого пузыря, брыжейку сигмовидной кишки и тонкого кишечника. Сальник практически тотально замещен опухолевой тканью. Дополнительно удалено 4 л асцита. Вследствие распространенности процесса технически возможным оказалось частичное удаление первичного очага и измененного большого сальника. Проведена внутрибрюшинная химиотерапия циклофосфаном - 6800 мг. Через десять дней после операции дополнительно проведена системная терапия платидианом в курсовой дозе 200 мг раз в неделю две недели подряд с месячным перерывом на фоне приема натриевой соли цАМФ. Субъективное состояние больной улучшилось. Объективно: отмечено отсутствие признаков прогрессии опухоли в брюшной полости и правом легком. Наблюдение за больной в течение года рецидивов не выявило. Таким образом, срок выживаемости больной раком яичников IV стадии, который при системном лечении (например, платидианом) не превы-

шал 1,5 - 3 месяцев, значительно увеличился. Больная продолжает находиться под наблюдением и амбулаторно проходить курс лечения по заявляемому способу.

Таким образом, включение в комплекс лечения больных раком матки и яичников III - IV стадии натриевой соли цАМФ концентрацией  $3 \cdot 10^{-5}$  М значительно повысило эффективность лечения. Из-за отсутствия токсичности и использования микроконцентраций длительность приема данного лекарственного препарата практически неограничена, противопоказаний не установлено. Сокращаются сроки пребывания больных в стационаре за счет того, что больная получает лекарство на руки и осуществляет лечение амбулаторно под врачебным контролем. Предварительное определение индивидуальной чувствительности к назначаемому лекарственному препарату также повышает эффективность лечения, что дало возможность увеличить срок выживаемости тяжелых больных. Наблюдение в течение года за десятью больными раком тела матки, шейки матки и яичников III - IV стадии не выявил рецидивов заболевания и прогрессии опухоли. Способ прост, может широко применяться в онкогинекологической практике из-за отсутствия противопоказаний и осложнений.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

Способ лечения рака шейки матки и яичников, включающий введение лекарственного средства, *отличающийся* тем, что используют раствор натриевой соли циклического аденозин-3',5'-монофосфата в концентрации  $3 \cdot 10^{-5}$  М, предварительно определяя индивидуальную чувствительность больной к препарату по реакции на его введение интраназально или сублингвально за 15 - 10 мин до еды по 1 - 2 капли 3 раза в день и через день по 2 - 4 капли 3

раза в день, и при появлении субъективных ощущений в виде болей в суставах, повышения температуры, астеновегетативного синдрома считают реакцию положительной и продолжают введение препарата по 6 капель 3 раза в первый день лечения, увеличивая дозу через день на 2 капли ни прием до 14 капель при курсе лечения 30 дней.

Заказ *dr*

Подписное

ВНИИПИ. Рег. ЛР № 040720

113834, ГСП, Москва, Раушская наб., 4/5

121873, Москва, Бережковская наб., 24 стр. 2.

Производственное предприятие «Патент»